

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61L 27/00, A61F 2/12	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/29042 (43) Date de publication internationale: 25 mai 2000 (25.05.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02824</p> <p>(22) Date de dépôt international: 18 novembre 1999 (18.11.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/14679 18 novembre 1998 (18.11.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PROCYTECH [FR/FR]; Rue Jacques Monod, Site Bordeaux Montesquieu, F-33650 Martillac (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): BISSON, Jean-Louis [FR/FR]; 44, rue Moulinié, F-33000 Bordeaux (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: INJECTION IMPLANT COMPRISING POROUS MICROPARTICLES</p> <p>(54) Titre: IMPLANT INJECTABLE COMPRENANT DES MICROPARTICULES POREUSES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a composition comprising: porous microparticles whereof the pore diameter excludes the penetration of cellular components having a molecular weight more than 1000 kilodaltons; and a biocompatible suspending agent. The invention also concerns the use of said composition for making a histocompatible heterologous implant.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne une composition comprenant: des microparticules poreuses dont le diamètre des pores exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire supérieur à 1000 kilodaltons, et un agent de suspension biocompatible, ainsi que son utilisation pour la fabrication d'un implant hétérologue histocompatible.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

IMPLANT INJECTABLE COMPRENANT DES MICROPARTICULES POREUSES

La présente invention concerne des compositions comprenant des microparticules poreuses et un agent de suspension, tous deux biocompatibles tant au
5 niveau cellulaire que tissulaire ou général, utilisables pour une implantation dans un tissu pour, en particulier, augmenter le volume de ce tissu (« *soft tissue augmentation* »), en vue notamment de corriger de manière durable un déficit d'aspect ou de fonctionnalité de ce tissu ou organe.

L'invention s'adresse tout particulièrement à la chirurgie plastique et
10 esthétique, à la chirurgie reconstructrice, à la chirurgie urologique, etc...

L'utilisation d'implants pour la correction ou l'atténuation de lésions d'origine organique ou traumatique a connu une accélération rapide et continue depuis le début des années 80. Les matériaux de référence restent le collagène et les dérivés de silicone. D'autres polymères naturels, tels que par exemple l'acide
15 hyaluronique, ou synthétiques prennent une importance croissante.

L'utilisation de dérivés d'origine animale rencontre de plus en plus de résistance, d'abord d'ordre psychologique, ensuite parce que la persistance de leur effet est limitée dans le temps.

De plus, il est connu que les composés d'origine animale, tels que le
20 collagène bovin, sont à l'origine de réactions allergiques dans environ 3 % des cas. La fréquence et la gravité de ces réactions se trouvent aggravées par la nécessité de procéder à des injections répétées nécessaires au maintien d'un résultat satisfaisant. Les dérivés de silicone et d'huile de silicone, bien qu'interdits dans certains pays, restent parmi les plus utilisés pour obtenir un effet durable. Leur utilisation est
25 cependant souvent associée à des problèmes locaux (siliconomes) ou de migration à des distances parfois considérables du site de leur implantation.

Une autre technique connue de comblement consiste à injecter des microsphères de matériaux divers (plastique, verre, céramique, ...) dans les tissus. Ces particules sont en général d'une taille supérieure à la limite d'absorption
30 (phagocytose) par les monocytes, qui vont constituer une pellicule fibreuse à leur surface afin de les isoler des tissus environnants. De telles particules sont décrites par exemple dans le brevet US 5,344,452.

Le résultat de ces injections est généralement durable, mais il est connu que les particules peuvent migrer à distance de leur site d'implantation avec, comme
35 complication, un risque d'obstruction des structures microvasculaires, pouvant entraîner une ischémie ou embolie.

On a maintenant trouvé qu'en utilisant des microparticules ayant une porosité contrôlée et un agent de suspension, par exemple, sous forme de gel, on pouvait obtenir une pénétration par des fibrilles protéiques et/ou glycaniques des tissus implantés permettant un ancrage matriciel micro-fibrillaire limitant
5 significativement les risques de migration à distance du site d'implantation.

L'invention a donc pour objet une composition comprenant :

- des microparticules poreuses dont le diamètre des pores exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire supérieur à 1000 kilodaltons, et
- un agent de suspension biocompatible.

10 La composante solide de la composition selon l'invention est constituée de microparticules poreuses biocompatibles.

Les microparticules utilisées dans la composition selon l'invention auront de préférence une forme sphérique ou ovoïde, d'un diamètre supérieur à environ 10 μm , en particulier compris entre 30 et 100 μm , de préférence entre 30 et 60 μm .

15 Lorsque les microparticules ne sont pas sphériques, on entend par « diamètre » le plus grand diamètre de la surface ayant la plus petite section transversale.

Les particules de taille inférieure à 10 μm seraient facilement entraînées, activement ou passivement, à distance de leur site d'implantation.

20 Inversement, l'utilisation de particules d'une taille supérieure à environ 100 μm risquerait de donner aux tissus une rugosité perceptible visuellement ou au toucher dans le cas d'une implantation superficielle. De plus, le produit serait plus difficilement injecté au travers d'une aiguille de petit diamètre, 30G par exemple, nécessaire à une procédure atraumatique.

25 Une caractéristique avantageuse des microparticules utilisables selon l'invention est qu'elles présentent une structure imparfaitement rigide, permettant une légère déformation en cas de compression. Par « structure imparfaitement rigide », on entend une structure telle que sous l'effet d'une compression axiale d'une valeur maximale compatible avec la résistance du tissu vivant environnant
30 (inférieure ou égale à environ 3 kg/cm^2), les particules ne se briseront pas et leur taux de déformation selon cet axe sera compris entre 0 % et 40 %. Cette déformation limitera la tendance au déplacement des particules, phénomène connu dans le cas de particules rigides sous l'appellation « effet graine de melon » (« melon pip effect »), qui est d'autant plus accentué que la surface des microparticules est lisse et lubrifiée.

35 Les microparticules utilisables selon l'invention, qui peuvent constituer l'essentiel de la composition, présentent une structure poreuse. Le diamètre des pores

est déterminé de façon à exclure la pénétration des particules par des éléments figurés de taille supérieure à 1 000 kilodaltons. On recherchera une porosité telle qu'elle favorisera la pénétration de macromolécules de structure naturellement présentes dans les tissus environnant l'implant. La pénétration s'effectue au niveau des
5 macromolécules microfibrillaires solubles. Ces macromolécules, en particulier d'élastine, de collagène ou de glycosaminoglycanes (GAGs), par leur nature microfibrillaire, forment ainsi un réseau finement intriqué qui relie les microparticules qu'elles pénètrent.

En revanche, le diamètre des pores exclut la pénétration des microfilaments
10 ou des filaments macromoléculaires.

Ceci présente l'avantage de contribuer à la formation d'un réseau tridimensionnel assurant l'ancrage des microparticules et, par voie de conséquence, de l'ensemble de l'implant dans la matrice extracellulaire sans provoquer la constitution d'une capsule fibreuse comme ce serait le cas si les microparticules
15 étaient pénétrées par des éléments de taille plus importante ou a fortiori par des fibroblastes, cet ancrage produisant ainsi des résultats anatomiques esthétiques et fonctionnels sensiblement plus satisfaisants.

En particulier, les microparticules ont des pores dont le diamètre exclut la pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire compris entre 0,5 kilodalton et 5 000 kilodaltons, de préférence entre 1 kilodalton et 1 000 kilodaltons.
20

Le système d'ancrage ainsi obtenu forme une structure souple et élastique dont la cohérence s'accroît dans le temps au fur et à mesure qu'un nombre croissant de liens microfibrillaires en assure la réticulation. La solidité et la consistance des structures ainsi obtenues ressemblent à celles de la matrice extracellulaire, assurant
25 un confort et un aspect optimal.

Cette consistance souple et déformable des éléments comme de l'ensemble, assure un risque minimum de traumatisme, générateur de lésions et d'infection, des tissus.

De préférence, les microparticules sont présentes dans la composition à raison d'environ 0,1 % à 75 % en poids, de préférence de 10 % à 40 %, les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total de la composition.
30

Le matériau constituant les microparticules sera cyto- et hystocompatible, et plus généralement biocompatible au sens de la Norme ISO EN 10993. Il sera de préférence un polymère, dont les monomères de départ ne présentent pas de caractère
35 de toxicité incompatible avec l'utilisation envisagée.

On utilisera par exemple un polymère choisi parmi les polyamides, les polyester ; le polypropylène ; le polyéthylène, de préférence « haute densité » ; les dérivés du polyéthylène tels que le polytétrafluoroéthylène, le polyéthylène téréphtalate ; les polyacrylates ; les polyacrylamides ; les méthacrylamides ; les polysulfones ; les polyvinyliques, notamment la polyvinylpyrrolidone (PVP), le divinylbenzène ; les polysaccharides éventuellement réticulés ; les polylactides et polyglycolides ; les polystyrènes ; les méthylstyrènes ; le dextran ou l'agarose réticulé.

Selon l'invention, on utilisera de préférence un polymère vinylique hydrophile et riche en radicaux hydroxyle (OH), dont la composition atomique est exclusivement constituée de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, et dont la polymérisation est totale. Un tel polymère est d'utilisation courante dans la fabrication d'implants et comme constituant de dispositifs médicaux implantables.

Il est également d'utilisation courante au contact de substances chimiques ou biotechnologiques à visée thérapeutique.

Un autre avantage de ce polymère est la disponibilité commerciale de microparticules présentant les caractéristiques techniques et les garanties d'innocuité compatibles avec l'utilisation prévue de l'objet de l'invention.

Les microparticules sont préparées par des procédés usuels décrits dans la littérature, notamment par polymérisation en bloc ou en émulsion.

Dans le cas de la polymérisation en bloc, la solution aqueuse contenant les divers monomères et l'initiateur est soumise à une polymérisation en phase homogène. Le bloc de gel aqueux obtenu est ensuite fractionné en grains, par exemple par passage à travers les mailles d'un tamis.

La polymérisation en émulsion peut fournir directement le gel aqueux sous forme de microparticules de taille déterminée. Elle peut être effectuée par exemple en versant la solution aqueuse contenant les divers monomères dans une phase liquide organique, non miscible à l'eau, maintenue en agitation et contenant éventuellement un agent émulsifiant, puis en introduisant un initiateur de polymérisation.

De tels procédés, qui sont bien connus de l'homme du métier, sont notamment décrits dans la demande EP 040 124.

Une autre technique usuelle dans le domaine est le séchage à contre-courant d'air chaud et sec (« spray drying ») d'un nébulisat de polymère.

Un élément important du bon fonctionnement de l'invention est la nature et les caractéristiques de l'agent de suspension dans lequel les microparticules peuvent

être en suspension ou qui peut constituer l'essentiel, voire la totalité, de la composition. Cet agent de suspension peut être un liquide ou un gel.

Cet agent devra permettre de maintenir les particules en suspension dans les conditions normales de conservation et d'utilisation de l'ensemble. A une
5 température et à un pH voisins des conditions de la physiologie, c'est-à-dire un pH compris entre environ 6 et 8 et à une température comprise entre + 25°C et + 40°C, dans des conditions d'isotonicité, ledit agent aura de préférence une densité comprise entre environ 0,85 et 1,35 et une viscosité apparente caractérisée par μ_0 inférieur ou égal à 300 Pa.s et μ_∞ supérieur ou égal à 10 Pa.s (mesurée selon le modèle
10 rhéologique de Herschel-Buckley).

La consistance de l'agent de suspension sera adaptée au mode d'implantation choisi, par exemple permettant une injection intradermique ou sous cutanée.

La consistance du gel devra être aussi proche que possible de celle du tissu
15 vivant dans lequel il est prévu qu'il soit implanté. Cette consistance variera par exemple entre celle d'un tissu conjonctif pour le moins ferme et celle du cartilage pour le plus ferme. Un façonnage préalable à une implantation chirurgicale plus invasive pourra être réalisé par moulage seul ou complété (tranché, poli, râpé, scié, ...) par utilisation des instruments chirurgicaux habituels.

20 En principe, tout type de liquide ou de gel biocompatible, peu ou pas résorbable, compatible avec la nature des microparticules peut convenir. Dans le cas d'un gel, celui-ci peut éventuellement être partiellement ou totalement réticulé.

Dans ce cas, la porosité dudit agent de suspension, évaluée par l'espace moyen entre les noeuds de réticulation sera telle qu'elle exclut la pénétration
25 d'éléments figurés ayant un poids moléculaire supérieur à 1 000 kilodaltons.

Dans cet aspect avantageux, la porosité de l'agent de suspension permet la pénétration de macromolécules microfibrillaires présentes dans le milieu comme mentionné plus haut pour les microparticules, tout en excluant les fibrilles ou microfilaments de taille supérieure.

30 Une caractéristique particulièrement avantageuse de la présente invention consiste dans l'utilisation d'un agent de suspension, de préférence un gel, dont la charge électrique sera globalement positive.

En effet, les macromolécules microfibrillaires assurant une liaison physique entre les microsphères portent des charges négatives. Dans un milieu globalement
35 neutre, la diffusion de ces molécules serait seulement passive, et donc lente et limitée.

Les charges positives présentes au sein de l'agent de suspension, de préférence un gel, auront au contraire un effet attractif pour ces macromolécules, assurant une diffusion active plus rapide et favorisant des concentrations élevées dans l'ensemble de la masse de l'agent de suspension.

5 Le rapprochement entre les macromolécules microfibrillaires et les microparticules sera ainsi favorisé. Une charge globale négative de l'agent de suspension aurait bien entendu un effet opposé.

L'agent de suspension peut également contenir une ou plusieurs substances pharmacologiquement actives, en particulier un agent analgésique ou anti-inflammatoire.

10 Le contrôle d'une charge électrique différentielle entre l'implant et le milieu extérieur peut être exploité pour contrôler le taux de diffusion centrifuge ou centripète de substances vers ou en provenance de l'implant, en particulier dans le cas de la délivrance de substances pharmacologiquement actives.

15 De plus, l'utilisation d'un agent de suspension, de préférence un gel, portant une charge électrique globalement positive présente l'avantage d'éviter les calcifications au niveau du site d'implantation.

Selon un aspect ultérieur de l'invention, un agent de suspension dont la porosité et/ou la charge positive globale sont telles que définies ci-dessus peut être
20 utilisé à lui seul pour la fabrication d'un implant hétérologue histocompatible.

Selon l'invention, on peut utiliser comme agent de suspension des solutions ou gels constitués ou contenant une solution de polymères d'origine naturelle, tels que par exemple les celluloses, les celluloses modifiées et leur dérivés, comme par exemple la carboxyméthylcellulose, ou encore les polysaccharides cationiques
25 d'origine naturelle, biotechnologique ou synthétique, comme par exemple la chitine, le chitosane et leurs dérivés tels que les dérivés carboxyméthyl-, carboxyéthyl-, N-acyl-, N-carboxyalkyl-, N-carboxyacyl-, O-carboxyalkyl, hydroxyalkyl et leurs sels.

Dans un aspect avantageux, on utilisera une solution aqueuse desdits polymères.

30 Une solution aqueuse de chitosane à 3 % et réticulée, par exemple par un aldéhyde, convient parfaitement à l'application de l'invention à un implant intradermique.

Toutefois, des molécules d'origine naturelle telles que le chitosane sont incompatibles avec des méthodes de stérilisation par rayonnement gamma, ce qui en
35 limite l'utilisation à des dispositifs préparés aseptiquement plutôt que stériles.

Une forme avantageuse de l'invention consiste en l'utilisation d'un gel synthétique, par exemple un polymère d'acrylamide substitué ou non, de vinylpyrrolidone, d'acrylate d'hydroxyalkyle ou un copolymère d'acrylamide substitué ou non substitué et d'une autre molécule portant une charge électrique positive tel qu'un monomère cationique ammonium quaternaire tel que, par exemple, des monomères de type diallyldiméthylammonium, (2-(méthacryloylamino)-propyl) triméthylammonium, (2-(méthacryloyloxy)éthyl)triméthylammonium ou (2-acryloyloxy)éthyl triméthylammonium disponibles commercialement. La préparation de tels polymères ou copolymères par des techniques usuelles de polymérisation sont décrits dans la littérature. Le composé préféré dans le cadre de la présente invention est un gel faiblement réticulé de poly(acrylamide-co-diallyldiméthylammonium).

Ce composé dont la biocompatibilité a été montrée conformément aux spécifications de la norme ISO EN 10993 présente l'avantage d'une grande modularité, en fonction de sa concentration et de son taux de réticulation.

Il est en outre parfaitement stérilisable par rayonnement gamma à des doses stérilisatrices égales ou supérieures à 25 kgy.

Il peut facilement être obtenu avec des tailles de maille reproductibles et homogènes, selon des techniques bien connues de l'homme du métier.

La diffusion active des macromolécules microfibrillaires à travers la matrice de ce gel est donc parfaitement assurée de façon également reproductible et fiable, tout en empêchant la diffusion de cellules entières, limitant ainsi au minimum des éventuelles réactions inflammatoires de type dit « à corps étranger ».

Un autre objet de la présente invention est donc de fournir un implant biocompatible, facilement injectable, procurant une augmentation tissulaire durable, et dont les risques de migration à distance du site d'implantation sont limités au minimum.

Selon un de ses aspects, l'invention concerne donc également un implant hétérologue histocompatible comprenant une composition telle que décrite ci-dessus.

Elle concerne également un implant hétérologue histocompatible comprenant un agent de suspension ayant les caractéristiques définies plus haut.

L'invention a également pour objet l'utilisation de ladite composition ou de l'agent de suspension tel que défini plus haut pour la fabrication d'un implant hétérologue histocompatible, ledit implant étant en particulier utilisable en chirurgie plastique, esthétique, reconstructrice et urologique.

Ladite composition ou ledit agent de suspension peuvent, selon un aspect préféré de l'invention, être utilisés pour fabriquer une prothèse mammaire injectable. Les prothèses mammaires injectables contenant ladite composition ou ledit agent de suspension représentent un aspect ultérieur de l'invention.

5 En résumé, la présente invention permet le développement et l'utilisation de matériaux implantables assurant un ancrage durable et atraumatique dans la matrice extracellulaire en particulier.

L'invention est illustrée par les exemples ci-après :

10 EXEMPLE 1

Gel injectable par voie intradermique pour la correction durable de rides et de dépressions cicatricielles, du galbe des lèvres, etc...

	. microparticules d'acétate de polyvinyle	
	(HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457)	200 mg
15	. acrylamide	35 mg
	. bis acrylamide	1,75 mg
	. diallyldiméthylammonium (DADMA)	2 mg
	. eau ppi	qsp 1 ml.

20 Des corrections superficielles fines, y compris de lésions de type « vergéture », seront effectuées avec une préparation de l'Exemple 1 ou mieux de l'Exemple 2 ci-dessous.

Ces mêmes compositions sont aussi particulièrement adaptées aux techniques de resurfaçage parfois nécessaires après un traitement par lipoaspiration et pour lesquelles l'injection de graisse autologue est un palliatif imparfait.

25 EXEMPLE 2

Gel injectable comme à l'exemple 1, mais destiné à une correction réversible dans le temps

	. microparticules d'acétate de polyvinyle	
30	(HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457)	200 mg
	. chitosane stabilisé	20 mg
	. tampon PB	qsp 1 ml.
	La composition du tampon PB est la suivante :	
	- Chlorure de magnésium ($MgCl_2$, 4,5 H_2O)	0,1763 g
35	- Dihydrogénophosphate de sodium (NaH_2PO_4)	0,0358 g
	- Disodium hydrogénophosphate (Na_2HPO_4 , 12 H_2O)	0,2758 g

- Chlorure de sodium (NaCl) 8,7660 g
- Eau ppi : qsp 1 000 ml

La formule de l'exemple 2 permet une correction durable par apport des microparticules non-résorbables ; toutefois, le chitosane est, lui, résorbable et représente environ 50 % du volume initial de l'implant ; le volume résiduel sera donc environ la moitié du volume initial.

Une variante ne contenant pas de microparticules permettra une correction transitoire dont la durée sera limitée à environ 1 an, et devra être renouvelée. Elle sera particulièrement indiquée dans le cas de sites évolutifs, un amaigrissement par exemple pouvant rendre un implant non-résorbable visible et disgracieux. Elle constitue le complément idéal des implants définitifs, ceux-ci ne devant pas apporter une correction totale et en aucun cas une sur-correction.

EXEMPLE 3

Une variante de l'exemple 1 comportant une plus forte concentration, en particulier de l'agent réticulant, sera particulièrement adaptée au traitement de l'incontinence urinaire, toujours par voie injectable intratissulaire.

- . microparticules d'acétate de polyvinyle
(HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457) 300 mg
- . acrylamide 40 mg
- . bis acrylamide 2,5 mg
- . DADMA 3 mg
- . eau ppi qsp 1 ml.

EXEMPLE 4

Kit pour correction peu invasive d'hypoplasie mammaire.

Afin de respecter des consistances et des sensations au toucher proches de la normale, autorisant en particulier la continuation de l'autocontrôle par palpation, et de ne pas interférer sensiblement avec les méthodes connues d'imagerie médicale éventuellement prescrites par la suite, les compositions et techniques suivantes sont préférées :

- pour injection au contact du plan musculaire supérieur :
 - . microparticules d'acétate de polyvinyle
(HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457) 30 g
 - . acrylamide 4 g
 - . bis acrylamide 200 mg

	. DADMA	200 mg
	. eau ppi	qsp 100 ml.
	- pour injection au plan sous-glandulaire et superficiel :	
5	. microparticules d'acétate de polyvinyle (HW-55F, Sigma Aldrich Fine Chemicals réf 8-07457)	15 g
	. acrylamide	3 g
	. bis acrylamide	120 mg
	. DADMA	150 mg
10	. eau ppi	qsp 100 ml.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant :
 - des microparticules poreuses dont le diamètre des pores exclut la pénétration
 - 5 d'éléments figurés ayant un poids moléculaire supérieur à 1000 kilodaltons, et
 - un agent de suspension biocompatible.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les microparticules sont constituées d'un polymère biocompatible.
3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que
- 10 les microparticules ont une forme sphérique ou ovoïde de diamètre supérieur à environ 10 μm , de préférence compris entre 30 μm et 100 μm , en particulier entre 30 et 60 μm .
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les microparticules ont des pores dont le diamètre exclut la
- 15 pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire compris entre 0,5 kilodalton et 5 000 kilodaltons, de préférence entre 1 kilodalton et 1 000 kilodaltons.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les microparticules sont présentes dans la composition à raison d'environ 0,1% à 75% en poids, de préférence d'environ 10% à 40%.
- 20 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les microparticules sont constituées d'un polymère vinylique hydrophile riche en radicaux hydroxyles.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les microparticules sont constituées d'un polymère choisi
- 25 parmi les polyamides, les polyesters ; le polypropylène ; le polyéthylène ; les dérivés du polyéthylène ; les polyacrylates ; les polyacrylamides ; les méthacrylamides ; les polysulfones ; les polyvinyliques, notamment la polyvinylpyrrolidone, le divinylbenzène ; les polysaccharides éventuellement réticulés ; les polylactides et polyglycolides ; les polystyrène ; les méthylstyrènes ; le dextran ou l'agarose réticulé.
- 30 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un liquide ou un gel constitué d'un polymère biocompatible.
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un gel partiellement ou totalement réticulé dont la porosité exclut la
- 35 pénétration d'éléments figurés ayant un poids moléculaire supérieur à 1000 kilodaltons.

10. Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que l'agent de suspension a une charge électrique globalement positive.

11. Composition selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un liquide ou un gel constitué ou contenant une solution de polymères d'origine naturelle choisi parmi les celluloses, les celluloses modifiées et leur dérivés, les polysaccharides cationiques d'origine naturelle, biotechnologique ou synthétique, tels que la chitine, le chitosane, leurs dérivés et leurs sels.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un liquide ou un gel choisi parmi les polymères d'acrylamide substitué ou non, de vinylpyrrolidone, d'acrylate d'hydroxyalkyle ou les copolymères d'acrylamide substitué ou non substitué et d'une autre molécule portant une charge électrique positive telle qu'un monomère cationique ammonium quaternaire.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que l'agent de suspension est un gel de poly(acrylamide-co-diallyldiméthylammonium) faiblement réticulé.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que l'agent de suspension contient une ou plusieurs substances pharmacologiquement actives.

15. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou d'un agent de suspension selon l'une quelconque des revendications 9 à 14 pour la fabrication d'un implant hétérologue histocompatible.

16. Utilisation selon la revendication 15 pour la fabrication d'un implant hétérologue solide histocompatible utilisable en chirurgie plastique, esthétique, reconstructrice ou urologique.

17. Utilisation selon la revendication 16 pour la fabrication d'une prothèse mammaire injectable.

18. Implant hétérologue histocompatible comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

19. Implant hétérologue histocompatible comprenant un agent de suspension constitué d'un polymère biocompatible selon l'une quelconque des revendications 9 à 14.

20. Prothèse mammaire injectable comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou un agent de suspension constitué d'un polymère biocompatible selon l'une quelconque des revendications 9 à 14.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/00 A61F2/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 336 263 A (ERSEK ROBERT A ET AL) 9 August 1994 (1994-08-09) column 3, line 9 -column 4, line 18 column 5, line 17 -column 6, line 8 column 7, line 17 -column 8, line 13 example 1	1-8,12, 14-20
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8221 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A11, AN 82-42503E XP002110800 & JP 57 063302 A (MOTOSATO Y), 16 April 1982 (1982-04-16) abstract	1,2,4,7, 8,11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 2000

Date of mailing of the international search report

25/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muñoz, M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02824

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9125 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 91-180992 XP002110801 & JP 03 108661 A (KURITA WATER IND LTD), 8 May 1991 (1991-05-08) abstract</p>	1-4,7,8
X	<p>EP 0 073 593 A (DU PONT) 9 March 1983 (1983-03-09) page 4, line 7 -page 6, line 15</p>	1,2,4, 7-9
A	<p>EP 0 730 847 A (MENLO CARE INC) 11 September 1996 (1996-09-11) abstract claims</p>	1,2,7-9
A	<p>WO 93 15721 A (HUBBARD WILLIAM G) 19 August 1993 (1993-08-19)</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02824

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5336263 A	09-08-1994	AU 3941293 A CA 2133756 A DE 69318835 D DE 69318835 T EP 0636014 A ES 2118953 T JP 7505320 T WO 9319702 A	08-11-1993 14-10-1993 02-07-1998 05-11-1998 01-02-1995 01-10-1998 15-06-1995 14-10-1993
JP 57063302 A	16-04-1982	NONE	
JP 3108661 A	08-05-1991	NONE	
EP 0073593 A	09-03-1983	CA 1184488 A JP 58047259 A	26-03-1985 18-03-1983
EP 0730847 A	11-09-1996	NONE	
WO 9315721 A	19-08-1993	AU 3612593 A CA 2129993 A EP 0631499 A JP 6506862 T NO 942966 A NZ 249381 A SG 47024 A US 5922025 A ZA 9300506 A	03-09-1993 19-08-1993 04-01-1995 04-08-1994 10-08-1994 21-12-1995 20-03-1998 13-07-1999 11-05-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. Internationale No

PCT/FR 99/02824

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61L27/00 A61F2/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61L A61F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 336 263 A (ERSEK ROBERT A ET AL) 9 août 1994 (1994-08-09) colonne 3, ligne 9 -colonne 4, ligne 18 colonne 5, ligne 17 -colonne 6, ligne 8 colonne 7, ligne 17 -colonne 8, ligne 13 exemple 1	1-8,12, 14-20
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8221 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A11, AN 82-42503E XP002110800 & JP 57 063302 A (MOTOSATO Y), 16 avril 1982 (1982-04-16) abrégé	1,2,4,7, 8,11

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 janvier 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/01/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ri,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Muñoz, M.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. e Internationale No

PCT/FR 99/02824

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9125 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 91-180992 XP002110801 & JP 03 108661 A (KURITA WATER IND LTD), 8 mai 1991 (1991-05-08) abrégé</p> <p>---</p>	1-4, 7, 8
X	<p>EP 0 073 593 A (DU PONT) 9 mars 1983 (1983-03-09) page 4, ligne 7 -page 6, ligne 15</p> <p>---</p>	1, 2, 4, 7-9
A	<p>EP 0 730 847 A (MENLO CARE INC) 11 septembre 1996 (1996-09-11) abrégé revendications</p> <p>---</p>	1, 2, 7-9
A	<p>WO 93 15721 A (HUBBARD WILLIAM G) 19 août 1993 (1993-08-19)</p> <p>-----</p>	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den Internationale No

PCT/FR 99/02824

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5336263 A	09-08-1994	AU 3941293 A CA 2133756 A DE 69318835 D DE 69318835 T EP 0636014 A ES 2118953 T JP 7505320 T WO 9319702 A	08-11-1993 14-10-1993 02-07-1998 05-11-1998 01-02-1995 01-10-1998 15-06-1995 14-10-1993
JP 57063302 A	16-04-1982	AUCUN	
JP 3108661 A	08-05-1991	AUCUN	
EP 0073593 A	09-03-1983	CA 1184488 A JP 58047259 A	26-03-1985 18-03-1983
EP 0730847 A	11-09-1996	AUCUN	
WO 9315721 A	19-08-1993	AU 3612593 A CA 2129993 A EP 0631499 A JP 6506862 T NO 942966 A NZ 249381 A SG 47024 A US 5922025 A ZA 9300506 A	03-09-1993 19-08-1993 04-01-1995 04-08-1994 10-08-1994 21-12-1995 20-03-1998 13-07-1999 11-05-1994